

研究ノート

免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜タンパク質

Membrane Proteins of Immunoglobulin Superfamily

大 堀 兼 男

はじめに
IgSF膜タンパク質の検索
各種動物のIgSFmp
まとめ

はじめに

免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF)¹⁾ は、免疫グロブリン (抗体) に特徴的な構造である免疫グロブリンドメイン (Igドメイン) を持つタンパク質のグループである。このIgドメインは、その構造の特徴からさらにVセット、C1セット、C2セットなどに分類される。IgSFはIgドメインを1個だけでなく、複数の種類を持つものもあり、さらにはフィブロネクチンⅢドメイン (FNⅢドメイン) など他のドメインを持つものもあり、その構造には多様性が認められる。また、このIgSFは構造の多様性に対応して、その機能もそれぞれ様々である。例えば、免疫グロブリンのように免疫現象に働くもの、細胞表面にあって細胞外のシグナルを細胞内に伝えるもの、細胞膜にあるリン酸化酵素、細胞接着に働くものなどの機能を持つIgSFが存在する。細胞接着分子²⁾ は細胞から組織・器官を構築する際に重要な役割を果たしており、また、細胞同士の相互作用においても、細胞接着分子は特異的な認識を実現して重要な役割を果たしている。そこで、生物の進化では、単細胞生物から多細胞生物の出現の段階で、細胞接着分子は重要な要因となっていると考えられる。

これまで、IgSFに属する細胞接着分子の進

化について検討してきたが、細胞接着分子のうちIgドメインと FNⅢドメインを持つタンパク質が分析の対象であった³⁾。しかし、Igドメインだけを持つ膜タンパク質の中にも細胞接着分子が存在することが知られている。そこで、今回、IgSFに属する膜タンパク質を各種の動物で検索し、その進化について検討する。

IgSF膜タンパク質の検索

IgSFの検索を行なった動物は、海綿動物のカイメン、扁形動物のプラナリア、軟体動物のナシビカサガイ、線形動物のセンチュウ、節足動物のショウジョウバエ、棘皮動物のアメリカムラサキウニ、尾索動物のカタクエレイボヤ、頭索動物のナメクジウオ、無顎類のウミヤツメ、魚類のシーラカンスと哺乳類のヒトである。尾索動物、頭索動物、無顎類、魚類および哺乳類は脊索動物に属する。また、魚類と哺乳類は脊索動物の一つである脊椎動物に属する。扁形動物、線形動物および節足動物は前口動物に属し、棘皮動物と脊索動物は後口動物に属する⁴⁾。

プラナリア以外の各動物のIgSFは、SUPERFAMILY 1.75⁵⁾のデータベースから検索し、ドメイン構造はInterProt⁶⁾およびSMART⁷⁾によって推定した。Igドメインと膜貫通部位

1) IgSFについては、大堀(1988)、大堀(2013)を参照のこと。

2) 細胞接着分子については、宮坂(2000)、エーデルマン(1992)、Edelman and Crossin (1991)、Hynes and Zhao(2000)、Isacke(2000)を参考のこと。

3) 大堀(2015)および大堀(2016)。

4) 動物の分類については、藤田(2010)を参照のこと。

5) Wilson et al. (1999)

6) Mitchell, et al.(2015) <http://www.uniprot.org/>

7) Letunic et al.(2012) <https://metazome.jgi.doe.gov/pz/>

を持つタンパク質は膜タンパク質と推定されるが、この中には細胞接着分子ではないものも含まれる。そこで、Igドメインを5個以上持つタンパク質をIgSFmp(membrane protein IgSF)とし、検索の対象とした。また、タンパク質の相同検索には、UnitPro⁸⁾上でBLASTを使用した。アミノ酸配列の類似度はBLASTの数値を参考にし、さらに多重配列によってドメイン間の相同性を確認した。多重配列は、UnitPro上でClustal Omegaを使用して行なった。また、一部は系統樹を作成し、類縁関係の推定に利用した。

なお、プラナリアのIgSFの検索にはSmedGD 2.0⁹⁾を使用し、相同検索とドメイン構造の推定を行なった。

各種動物のIgSFmp

1) 海綿動物のIgSFmp

カイメンではIgSFmpは6種類あった(表1)。I1G9Z7は5個のIgドメインを持っているが、他の動物で類似なIgSFは見つからなかった。I1FBS1はIgドメインを6個持つが、これも相同なIgSFは見つからなかった。I1FS83とI1FFG2はIgドメインを7個持つが、お互いに類似性はなかった。また、これらと相同なものは見つからなかった。I1ET39はIgドメインを11個持つが、カイメンで相同なものが複数見つかったが、他の動物では見つからなかった。I1FMN0はIgドメインを29個持っているが、相同なIgSFは見つからなかった。カイメンにお

表1 カイメンのIgSFmd

AC	Igドメインの数
I1G9Z7	5
I1FBS1	6
I1FS83	7
I1FFG2	7
I1ET39	11
I1FMN0	29

いては特有なIgSFmpが存在し、他の動物との相同性は見つからなかった。

2) 扁形動物のIgSFmp

プラナリアでは、Igドメインを持つ膜タンパク質は複数見つかったが、IgSFmpに該当するタンパク質は、5個のIgドメインを持つA0A0H3YJJ7¹⁰⁾の1種類だけだった。このタンパク質はKin of IRRE-like protein(Kirrel)と相同と推測される。しかし、他の動物のものとは類似度は低かった。

3) 軟体動物のIgSFmp

ナスビカサガイではIgSFmpは7種類あった(表2)。このうち、V3ZUL7、V4B6Z1、V4AJB2の3種類はIgドメインを5個持っており、類似度が約60%で1つのグループと考えられる。また、膜貫通部位を持たないタンパク質でも複数このグループに属するものがあつた。しかし、他の動物には類似のタンパク質は見つからず、ナスビカサガイに特有なタンパク質のグループと考えられる。V4B0K2もIgドメインを5個持っているが、前者のグループとは類似性は見られなかった。このタンパク質はKirrelとの相同性が見られた。V4AB23はIgドメインを7個持つIgSFmpで、ナスビカサガイの他の複数のIgSFとグループを構成している。しかし、他の動物では類似のIgSFmpは見

表2 ナスビカサガイのIgSFmp

AC	Igドメインの数	タンパク質名
V3ZUL7	5	
V4B6Z1	5	
V4AJB2	5	
V4B0K2	5	Kin of IRRE-like protein
V4AB23	7	
V3ZLQ6	8	
V4AGG7	11	

8) Wu et al.(2006)

9) Robb et al.(2015) <http://smedgd.stowers.org/>

10) 以後、タンパク質の名称は固有の名称がついていない場合は、UnitProで使われているAccessionコード(AC)を使うことにする。

つからなかった。V3ZLQ6はIgドメインを8個持っており、類似のIgSFが複数あり、V3ZUL7などと1つのグループを形成している。しかし、このタンパク質は他の動物のIgSFmpとは類似性は見られなかった。V4AGG7はIgドメインを11個持っている。このタンパク質もV3ZLQ6やV3ZUL7と同じグループに属することがわかった。

4) 線形動物のIgSFmp

センチュウでは、Igドメインを持つ膜タンパク質は複数見つかったが、IgSFmpに該当するタンパク質は、5個のIgドメインを持つB1Q236が1種類だけだった。このタンパク質はKirrelと類似性があり、相同と推測される。また、このタンパク質は他の線形動物のものと低い類似性が認められた。

5) 節足動物のIgSFmp

ショウジョウバエではIgSFmpが6種類あった(表3)。Q9VNP2はIgドメインが9個であるが、その他の5種類はIgドメインの数は5個であった。Q9W4T9 (Kin of IREE) はQ08180と類似性があり (48.8%)、相同であると推定された。両者とも他の動物で相同性のあるIgSFmpが存在したが、これらはKirrelのメンバーと考えられる。Q9VHQ8は5個のIgドメインが全く同一だが、配列の長さが異なるIgSFがショウジョウバエで6種類あった。Q9VHQ8もオオミジンコなどの他の動物のIgSFに相同なものが見つかった。また、Q9VHQ8は同じドメイン数で類似性もあることから、Q9W4T9およびQ08180と同じグループと考えられる。

表3 ショウジョウバエのIgSFmp

AC	Igドメインの数	タンパク質名
Q9W4T9	5	Kin of IRRE
Q08180	5	Irregular chiasm C-roughest protein
Q9VHQ8	5	
Q0KIB0	5	
Q59DZ1	5	
Q9VNP2	9	Neuromusculin

Q0KIB0は他の動物で類似性のあるIgSFが見つかったが、Igドメインを5個持つショウジョウバエのIgSFmpとは相同性は認められなかった。Q59DZ1も同様に他の動物で相同なIgSFは見つかったが、同じショウジョウバエのIgSFmpには類似のものはなかった。Q9VNP2と同様の9個のIgドメインを持つIgSFmpが5種類見つかった。また、9個のIgドメインを持つIgSFmpが他のハエでも見ついている。

6) 棘皮動物のIgSFmp

アメリカムササキウニではIgSFmpが1種類見つかった。このW4XVS4はIgドメインを5個持っており、他の動物で相同なIgSFmpはKirrelと推定された。

7) 尾索動物のIgSFmp

カタウレイボヤではIgSFmpが2種類見つかった。1つはF6UB61でIgドメインを5個持っていた。このIgSFmpは他の動物のBasal cell adhesion moleculeと低い類似性(25%)があった。もう1種類はF6V5A7で、Igドメインを6個持っていた。これは他の動物のIgSFには相同なものは見つからなかった。

8) 無顎類のIgSFmp

ウミヤツメでは、IgSFmpはS4RBA9の1種類が見つかった。S4RBA9はIgドメインを53個持っており、Titinと相同と推定された。

9) 魚類のIgSFmp

シーラカンスでは、IgSFmpが11種類見つかった(表4)。このうち、Igドメインを5個持ったIgSFmpが6種類、6個を持ったIgSFmpが3種類、7個を持ったものが1種類、8個を持ったものが1種類であった。H3AI18は他の脊椎動物で相同なものが見つかり、Kirrelの1種であるKin of IRRE-like protein 1 と推定された。他の10種類のIgSFmpについても同様に相同なものが他の脊椎動物で見つかり、相同なタンパク質がそれぞれ同定された。H3A7J1はIgドメインを5個持っており、他の動物のMyelin-associated glycoproteinと相同性が見られた。H3BA41もIgドメインを5個持って

表4 シーラカンスのIgSFmp

AC	Igドメインの数	タンパク質名
H3AI18	5	Kin of IRRE-like protein 1
H3A7J1	5	Myelin-associated glycoprotein
H3BA41	5	MUC18
H3AYA2	5	CD166
H3B5Z8	5	Platelet endothelial cell adhesion molecule(PECAM)
H3AY43	5	Basal cell adhesion molecule
H3AV69	6	Immunoglobulin superfamily member 2
H3AT01	6	Prostaglandin F2 receptor negative regulator
H3B6D8	6	Platelet endothelial cell adhesion molecule
H3B553	7	Vascular cell adhesion protein 1
H3B0S4	8	Immunoglobulin superfamily member 3

おり、他の動物のMUC18と相同性があった。H3AYA2もIgドメインを5個持っており、他の動物のCD166と相同性が見つかった。Igドメインを5個持つH3B5Z8と類似性が高かったのは、Igドメインを6個持つH3B6D8だった。他の動物で類似性が見つかったのは、やはりIgドメインを6個持つものであった。このことから、H3B5Z8はH3B6D8からIgドメインを1個失って出来たIgSFmpと推定される。H3AY43は他の動物のBasal cell adhesion molecule と類似性が見られた(42%)。H3AV69のIgドメイン数は6個、H3B0S4のドメイン数は8個とIgドメイン数は異なるが相同性が見られた(46.5%)。また、H3AV69は他の動物のImmunoglobulin superfamily member 2 (Igsfn2)と相同性が見られた。H3AV69はドメイン数が7個のIgsfn2からIgドメインが1個欠落して出来たものと推定される。H3AT01はIgドメインを6個持ち、他の動物のProstaglandin F2 receptor negative regulatorと相同性が見られた。H3B6D8もIgドメインを6個持ち、他の動物のPlatelet endothelial cell adhesion moleculeと相同性が見られた。H3B553はIgドメインを7個持っており、他の動物のVascular cell adhesion protein 1 と相同性が見られた(38%)。H3B0S4はIgドメインを8個持っており、他の動物のImmunoglobulin superfamily member 3 と相同性が見られた。H3B0S4とH3AV69との類似度は

他の動物のImmunoglobulin superfamily member 3 より低く、これはIgドメイン数の違いを示していると推定された。なお、H3A374はKin of IRRE-like protein 3(Kirrel3) と類似性が見つかったが、Kirrel3の1番目のドメインが欠落していて、ドメインは4個となっている。

10) 哺乳類のIgSFmp

ヒトでは、IgSFmpが26種類あった(表5)。Igドメインが5個のIgSFmpが11種類、6個のIgSFmpが7種類、7個のIgSFmpが3種類、8個のIgSFmpが2種類、9個、12個、17個のIgSFmpがそれぞれ1種類となっている。P05362とP32942はC2セットのIgドメインを5個持っていた。P20916はVセットを1個、C2セットを4個持っていた。P43121はVセットを2個、C2セットを3個持っていた。Q13740もP43121と同様のドメイン構成であった。Q96J84はC2セットを5個持っていた。Q6UWL6はC2セットを5個持っており、細胞内の配列が異なるものがあつた。Q8IZU9もC2セットを5個持っており、細胞内の配列が異なるものがあつた。Q96J84、Q6UWL6、Q8IZU9は同じタンパク質のグループ(Kirrel)を構成していた。Q96P31-2もC2セットを5個持っており、Q96P31の3番目のドメインが欠落したものであつた。P50895はVセットを2個、C2セットを3個持っていた。P20273-2はP20273と相同であるが、

表5 ヒトのIgSFmp

AC	Igドメインの数	タンパク質名
P05362	5	Intercellular adhesion molecule 1
P32942	5	Intercellular adhesion molecule 3
P20916	5	Myelin-associated glycoprotein
P43121	5	MUC18
Q13740	5	CD166
Q96J84	5	Kin of IRRE-like protein 1
Q6UWL6	5	Kin of IRRE-like protein 2
Q8IZU9	5	Kin of IRRE-like protein 3
Q96P31-2	5	Fc receptor-like protein 3
P50895	5	Basal cell adhesion molecule
P20273-2	5	B-cell receptor CD22
P20273-5	6	B-cell receptor CD22
P20273-3	6	B-cell receptor CD22
P16284	6	Platelet endothelial cell adhesion molecule
P19320-2	6	Vascular cell adhesion protein 1
P19320-3	6	Vascular cell adhesion protein 1
Q96P31	6	Fc receptor-like protein 3
Q9P2B2	6	Prostaglandin F2 receptor negative regulator
P20273	7	B-cell receptor CD22
P19320	7	Vascular cell adhesion protein 1
Q93033	7	Immunoglobulin superfamily member 2
O75054	8	Immunoglobulin superfamily member 3
Q96RD9	8	Fc receptor-like protein 5
Q9UMF0	9	Intercellular adhesion molecule 5
Q8N6C5	12	Immunoglobulin superfamily member 1
Q9BZZ2	17	Sialoadhesin

P20273のドメインの3番目と4番目が欠落していた。P20273-5もP20273と相同であるが、P20273のドメインの1番目が欠落していた。P20273-3もP20273と相同であるが、P20273のドメインの4番目が欠落していた。P16284はC2セットを6個持っていた。P19320-2はP19320と相同であるが、P19320の4番目のドメインが欠落していた。P19320-3はP19320と相同であるが、P19320の1番目のドメインが欠落していた。その他に、P19320と相同なドメインを持つE9PDD2は、P19320の4番目と

5番目のドメインが欠落していて、C2セットを4個持っていた。Q96P31とQ9P2B2はC2セットを6個持っていたが、互いの類似性はなかった。P20273はVセットを1個、C2セットを6個持っていた。P19320とQ93033はC2セットを7個持っていたが、類似性はなかった。O75054とQ96RD9はC2セットを8個持っていたが、互いの類似性はなかった。Q9UMF0はC2セットを9個持っていた。Q8N6C5はC2セットを12個持っていた。Q9BZZ2はVセットを1個、C2セットを16個持っていた。

まとめ

10種類の動物について、IgSFmpを検索した。扁形動物、線形動物、棘皮動物および無顎類ではIgSFmpは1種類しかなかった。一方、脊椎動物の魚類と哺乳類とは多数のIgSFmpが見つかり、多様化が進んでいた。特に、ヒトのIgSFmpはほとんどがそのドメインセットとしてVセットやC2セットを持っていた。一方で、これらのIgSFmpはC1セットは持っていなかった。

10種類の動物のうち、海綿動物、尾索動物および無顎類を除いた7種類においてKirrelのメンバーが見つかった。このIgSFmpは5個のC2セットを持つIgSFであった。特に、ショウジョウバエや哺乳類ではその機能が明らかにされてきた。Kirrelは筋肉組織の形成において、筋原細胞が融合する際に、細胞同士の接着に働くことがわかっている¹¹⁾。このようにKirrelは動物の筋肉の形成に関与しているタンパク質であると推定され、広く動物に分布していることがわかった。このことは動物における筋肉の重要性からも支持される。しかし、海綿動物ではKirrelが見つかっておらず、海綿動物の後の動物で出現したものと推定される。筋細胞の存在が確認されているのは刺胞動物であることが知られており、Kirrelの出現も刺胞動物以降と考えられる。このことから、刺胞動物でのIgSFmpの検索が必要と思われる。

脊椎動物でのIgSFmpの多様性の要因として考えられるのは、全ゲノム重複という出来事である¹²⁾。尾索動物から無顎類の進化の過程で1回目の重複が起こり、無顎類から魚類の進化の過程で2回目の重複が発生したと言われている。この結果、脊椎動物では元の4倍のゲノムになり、一部の遺伝子はそのままの配列で、一部は変異が起こって新しい遺伝子となり、多様化が進んだと思われる。また、シーラカンス (11種類) とヒト (26種類) のIgSFmpの数を比較すると、ヒトでは2倍以上

の増加が見られ、多様化がさらに進んだと思われる。このことは、ゲノムや遺伝子の重複以外の機構の存在が推定される。すなわち、遺伝子のドメインレベルでの組み換えによる新しい遺伝子の出現が考えられる。

文献

- エーデルマン、ジェラルド M.(上沼二真 訳)
『トポバイオロジー』岩波書店、1992年
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーと細胞接着』生化学、第60巻第6号、1988年 445～449ページ
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーのドメイン』環境と経営、第19巻第2号、2013年157～166ページ
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーのドメイン2』環境と経営、第20巻第2号、2014年111～119ページ
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子』環境と経営、第21巻第2号、2015年139～148ページ
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子の進化』環境と経営、第22巻第2号、2016年133～144ページ
藤田敏彦『動物の系統分類と進化』裳華房、2010年
宮坂雅之『新版 接着分子ハンドブック』秀潤社、2000年
Dehal, P. and Boore, J.L. “Two Rounds of Whole Genome Duplication in the Ancestral Vertebrate”, PLOS Biology, Vol.3(10), 2005, e314. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030314>
Edelman, G.M. and Crossin K.L. “Cell adhesion molecules: implications for a molecular histology,” *Annu. Rev. Biochem.* Vol.60, 1991, pp.155-190
Holland, P. W. H., Garcia-Fernández, J., Williams, N. A., and Sidow, A. “Gene duplications

¹¹⁾ Kirrelについては、Ruiz-Gómez et.al. (2000)、Strübelnberg et.al. (2001)、Srinivas et.al. (2007)を参照のこと。

¹²⁾ Holland et.al.(1994)、Dehal and Boore(2005)を参照のこと。

- and the origins of vertebrate development”, *Development*, 1994 Suppl., 1994, pp.125-133
- Hynes, R.O. and Zhao, Q. “The evolution of cell adhesion”, *J. Cell Biol.*, Vol.150, 2000, pp. F89-F96
- Isacke, C.M. and Horton, M.A. “The adhesion molecule : facts book”, 2nd ed., Academic Press, 2000
- Letunic, I., Doerks, T. and Bork, P. “SMART 7: recent updates to the protein domain annotation resource”, *Nucleic Acids Res.* Vol. 40, 2012, pp. D302-D305
- Mitchell, A., Chang, H.-Y., Daugherty, L., Fraser, M., Hunter, S., Lopez, R., McAnulla, C., McMenamin, C., Nuka, G., Pesseat, S., Sangrador-Vegas, A., Scheremetjew, M., Rato, C., Yong, S.-Y., Bateman, A., Punta, M., Attwood, T. K., Sigrist, C. J.A., Redaschi, N., Rivoire, C., Xenarios, I., Kahn, D., Guyot, D., Bork, P., Letunic, I., Gough, J., Oates, M., Haft, D., Huang, H., Natale, D. A., Wu, C. H., Orengo, C., Sillitoe, I., Mi, H., Thomas, P.D. and Finn, R. D. “The InterPro protein families database”, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 43, 2015, pp. D213 - 221
- Perrière, G. and Gouy, M. “WWW-Query: An on-line retrieval system for biological sequence banks.”, *Biochimie*, Vol. 78, 1996, pp. 364-369
- Robb, S.M., Gotting K., Ross E., and Sánchez Alvarado A., “SmedGD 2.0: The Schmidtea mediterranea genome database.”, *Genesis* Vol. 53, 2015 , pp.535-546
- Ruiz-Gómez, M., Coutts, N., Price, A., Taylor, M. V., and Bate, M. “Drosophila Dumbfounded: A Myoblast Attractant Essential for Fusion”, *Cell*, Vol. 102, Issue 2, 2000, pp. 189-198
- Srinivas, B. P., Woo, J., Wan, Y. L., and Roy, S. “A conserved molecular pathway mediates myoblast fusion in insects and vertebrates”, *Nature Genetics*, Vol.39, 2007, pp.781-786.
- Strünkelnberg, M., Bonengel, B., Moda, L. M., Hertenstein, A., Gert de Couet, H. , Ramos, R. G. P. , Fischbach, K.-F. “*irre* and its paralogue *kirre* act redundantly during embryonic muscle development in Drosophila”, *Development*, Vol.128, 2001, pp. 4229-4239
- Wilson, D., Pethica, R., Zhou, Y., Talbot, C., Vogel, C., Madera, M., Chothia, C., and Gough J. “SUPERFAMILY – Comparative Genomics, Datamining and Sophisticated Visualisation”, *Nucleic Acids Res.* , Vol. 37, 2009, pp. D380 - 386
- Wu, C.H., Apweiler, R., Bairoch, A., Natale, D.A., Barker, W.C., Boeckmann, B., Ferro, S., Gasteiger, E., Huang, H., Lopez, R., Magrane, M., Martin, M.J., Mazumder, R., O’Donovan, C., Redaschi, N. and Suzek, B. “The Universal Protein Resource (UniProt): an expanding universe of protein information”, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 34, 2006, pp. D187 - 191

